

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg tabletti
Atacand Plus 16 mg/12,5 mg tabletti
Atacand Plus 32 mg/12,5 mg tabletti
Atacand Plus 32 mg/25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Atacand Plus 8 mg/12,5 mg tabletti sisältää kandesartaanisileksitiiliä 8 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 77 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Atacand Plus 16 mg/12,5 mg tabletti sisältää kandesartaanisileksitiiliä 16 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 68 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Atacand Plus 32 mg/12,5 mg tabletti sisältää kandesartaanisileksitiiliä 32 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 148,5 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Atacand Plus 32 mg/25 mg tabletti sisältää kandesartaanisileksitiiliä 32 mg ja hydroklooritiatsidia 25mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 136 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg tabletit ovat valkoisia, 4,5 mm x 9,5 mm soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on kummallakin puolella jakourre sekä toisella puolella merkintä $\frac{A}{CK}$.

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg tabletit ovat punaruskeita, 4,5 mm x 9,5 mm soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on kummallakin puolella jakourre sekä toisella puolella merkintä $\frac{A}{CS}$.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg tabletit ovat keltaisia, 6,5 mm x 11 mm soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on kummallakin puolella jakourre sekä toisella puolella merkintä $\frac{A}{CJ}$.

Atacand Plus 32 mg/25 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, 6,5 mm x 11 mm soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on kummallakin puolella jakourre sekä toisella puolella merkintä $\frac{A}{CD}$.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atacand Plus -valmiste on tarkoitettu:

- Aikuispotilaiden primaarin hypertension hoitoon, jos verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus hypertensiossa

Suosittelun Atacand Plus -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Erillisten vaikuttavien aineiden (kandesartaanisileksiiliin ja hydroklooritiatsidin) annostitrausta suositellaan. Monoterapiasta suoraan Atacand Plus -hoitoon siirtymistä voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kandesartaanisileksiiliin annostitrausta suositellaan, kun siirrytään pois hydroklooritiatsidimonoterapiasta. Atacand Plus -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla verenpainetta ei saada riittävästi laskettua pelkällä kandesartaanisileksiili- tai hydroklooritiatsidihoidolla tai Atacand Plus -valmisteen alhaisimmilla annoksilla.

Suurin osa antihypertensiivisestä vaikutuksesta saavutetaan yleensä neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Potilaat, joilla on intravaskulaarinen hypovolemia

Kandesartaanisileksiiliin annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on hypotensioriski, kuten potilaat, joiden nestetilavuus on mahdollisesti pienentynyt (kandesartaanisileksiiliin 4 mg:n aloitusannosta voidaan harkita näille potilaille).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min/1,73m² BSA). Atacand Plus -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kandesartaanisileksiiliin annostitrausta suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Atacand Plus -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Atacand Plus -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Atacand Plus -valmiste voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Ruokailu ei vaikuta kandesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Samanaikaisen hydroklooritiatsidin käytön ja ruokailun ei ole havaittu aiheuttavan kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai sulfonamidijohdannaisille lääkeaineille. Hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen lääkeaine.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ BSA}$).

Vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai kolestaasi.

Vaikeahoitoinen hypokalemia ja hyperkalsemia.

Kihti.

Atacand Plus -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävien lääkeaineiden kohdalla, munuaistoiminnan muutoksia voi olla odotettavissa potilaille, jotka ovat alttiita näille vaikutuksille ja saavat Atacand Plus -hoitoa (ks. kohta 4.3).

Munuaisensiirto

Atacand Plus -valmisteen käytöstä potilaille, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto, on vain vähän kliinistä näyttöä.

Munuaisvaltimon ahtauma

Lääkeaineet, jotka vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään, myös angiotensiini II -reseptorin salpaajat, voivat nostaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan munuaisen valtimon ahtauma.

Intravaskulaarinen hypovolemia

Potilailla, joilla on pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus ja/tai natriumvaje, voi esiintyä oireista hypotensiota kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä. Siksi Atacand Plus -hoidon aloittamista ei suositella, ennen kuin tällaiset tilat on korjattu.

Anestesia ja kirurgiset toimenpiteet

Hypotensiota voi reniini-angiotensiini-järjestelmän salpauksen vuoksi esiintyä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen aikana potilailla, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Hyvin harvoin hypotensio voi olla niin vaikea, että tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä ja/tai vasopressoreiden käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon vaihtelut voivat aiheuttaa maksakooman. Atacand Plus -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi (obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia)

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden suhteen, joilla on hemodynaamisesti merkittävä aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Verenpainelääkkeet, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, eivät yleensä tehoa potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi. Siksi Atacand Plus -valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Elektrolyyttitasapainon häiriö

Seerumin elektrolyytit tulee määrittää säännöllisesti asianmukaisin aikavälein. Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan luettuna, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hyperkalsemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia ja hypokloreeminen alkaloosi).

Tiatsididiureetit voivat vähentää virtsan kalsiumineritystä ja aiheuttaa ajoittaista lievää seerumin kalsiumpitoisuuksien kohoamista. Merkittävä hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidien käyttö tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Hydroklooritiatsidi lisää annoksesta riippuen virtsan kaliumineritystä, mikä voi johtaa hypokalemiaan. Tämä hydroklooritiatsidin vaikutus näyttää olevan vähäisempää silloin, kun hydroklooritiatsidia käytetään yhdessä kandesartaanisileksitiilin kanssa. Hypokalemiariski voi olla lisääntynyt potilailla, joilla on maksakirroosi tai runsas diureesi tai joiden elektrolyyttien saanti suun kautta on riittämätöntä, sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla tai adrenokortikotropiinilla (ACTH).

Kandesartaanisileksitiilihoito voi aiheuttaa hyperkalemiaa erityisesti, jos potilaalla on sydämen ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Atacand Plus -valmisteen samanaikainen käyttö ACE:n estäjien, aliskireenin, kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai suolan korvikkeiden tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatrium, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuuksia tulee seurata tarpeen mukaan.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän virtsan magnesiumineritystä, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemiaa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsididiureetin käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi ilmentyä tiatsidihoidon aikana. Tiatsididiureettihoidon yhteydessä on havaittu kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista. Atacand Plus -valmisteen sisältämällä annoksilla tällainen vaikutus on kuitenkin ollut vähäistä. Tiatsididiureetit lisäävät seerumin virtsahappopitoisuutta ja voivat altistaa kihdille sille alttiilla potilailla.

Valoherkkyys

Valoherkkyysreaktiotapauksia on raportoitu tiatsididiureettien käytön aikana (ks. kohta 4.8). Jos valoherkkyysreaktioita esiintyy, hoidon lopettamista suositellaan. Jos hoidon jatkaminen on välttämätöntä, on suositeltavaa suojata auringolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle alttiina olevat ihoalueet.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän (tyvisolusyövän ja okasolusyövän) riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisevistä toiminnoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen

aurionvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeenoton lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Atacand Plus:n käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Yleistä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien) käytön yhteydessä on esiintynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa ja harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden verisuonitonisuus ja munuaisten toiminta on tämän järjestelmän aktiivisuudesta erityisen riippuvainen (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus kuten munuaisvaltimon ahtauma). Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden liiallinen verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen. Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa yliherkkyysoireyhtiä riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ollut allergioita tai keuhkoastmaa. Tällaiset reaktiot ovat kuitenkin todennäköisempiä potilailla, joilla on tällainen potilashistoria.

SLE-taudin puhkeamista tai sen pahenemista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Muiden verenpainelääkkeiden käyttö voi voimistaa Atacand Plus -valmisteen antihypertensiivistä vaikutusta.

Tämä valmisteen apuaineena on käytetty laktoosia, joten sitä ei pidä käyttää harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriötä sairastaville potilaille.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdisteitä on tutkittu kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa: varfariini, digoksiini, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (esim. etinyyliestradioli/levonorgestrel), glibenklamidi ja

nifedipiini. Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu näissä tutkimuksissa.

Hydroklooritiatsidin kaliumvajetta aiheuttava vaikutus voi voimistua muiden kaliumin eritystä lisäävien ja hypokalemiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. muiden kaliureettisten diureettien, laksatiivien, amfoterisiinin, karbenoksolonin, bentsyyliipenisilliinatriumin, salisyylihappojohdosten, steroidien, adrenokortikotropiinin) vaikutuksesta.

Atacand Plus -valmisteen samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, suolan korvikkeiden kanssa tai muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia (esim. hepariininatriumin, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)), voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Diureettien aiheuttama hypokalemia ja hypomagnesemia altistavat mahdollisille digitalisglykosidien ja rytmihäiriölääkkeiden kardiotoksille vaikutuksille. Seerumin kaliumin säännöllistä seuranta suositellaan, kun Atacand Plus -valmistetta annetaan tällaisten lääkeaineiden kanssa sekä seuraavien lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa:

- Ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- Jotkut psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- Muut lääkkeet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini iv, halofantriini, ketanseriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini iv)

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuksien kohoamista ja toksisuutta on raportoitu litiumin ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien tai hydroklooritiatsidin samanaikaisessa käytössä. Samanlaista vaikutusta on raportoitu myös angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin käyttöä litiumin kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumtasoa on seurattava tarkoin.

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) (esim. selektiivisten COX-2:n estäjien, asetyyliisalisyylihapon (> 3 g/vrk) ja ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden) kanssa, verenpainetta laskevan vaikutuksen heikkeneminen on mahdollista.

Kuten ACE:n estäjienkin yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen ja mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja nostaa seerumin kaliumpitoisuuksia erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään huonontunut munuaistoiminta. Yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä, ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä sekä määrävälein sen jälkeen.

Tulehduskipulääkkeet heikentävät hydroklooritiatsidin diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kolestipoli tai kolestyramiini vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. tubokurariinin) vaikutusta.

Tiatsididiureetit voivat nostaa seerumin kalsiumpitoisuutta kalsiumin erittymisen vähenemisen vuoksi. Jos joudutaan käyttämään kalsiumlisää tai D-vitamiinia, seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja annosta muuttaa tarvittaessa.

Tiatsidit voivat lisätä beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergit (esim. atropiini, biperideeni) voivat lisätä tiatsidi-tyyppisten diureettien hyötyosuutta hidastamalla suolen toimintaa ja mahan tyhjenemisnopeutta.

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Tiatsidit voivat alentaa sytotoksisten lääkkeiden (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) erittymistä munuaisten kautta ja näin voimistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Ortostaattinen hypotensio voi pahentua käytettäessä samanaikaisesti alkoholia, barbituraatteja tai anesteetteja.

Tiatsididiureetin käyttö voi heikentää glukoosin sietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia tulee käyttää varoen, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön liittyvä mahdollinen munuaistoiminnan heikkeneminen voi altistaa maitohapposidoosille.

Hydroklooritiatsidi voi vähentää arteriaalista vastetta pressoriamiineille (esim. adrenaliinille), mutta ei kuitenkaan poista kokonaan niiden pressorivaikutusta.

Hydroklooritiatsidi voi lisätä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä erityisesti käytettäessä suuria annoksia jodipitoisia varjoaineita.

Samanaikainen hoito syklosporiinilla voi lisätä hyperurikemian ja kihdille tyypillisten komplikaatioiden riskiä.

Samanaikainen käyttö baklofeenin, amifostiinin, trisyklisten masennuslääkkeiden tai neuroleptien kanssa voi voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta ja johtaa hypotensioon.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee,

lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden aikana, erityisesti ensimmäisellä raskauskolmanneksella, on vain rajallista tietoa. Eläinkokeista saadut tiedot eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin käyttö toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella voi sen farmakologiseen vaikutusmekanismiin perustuen vaarantaa sikiön ja istukan välisen verenkierron ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle mm. keltatautia, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei saa käyttää raskaudenaikaisen edeeman, hypertension tai pre-eklampsian hoitoon, sillä se voi pienentää plasmatilavuutta ja aiheuttaa istukan hypoperfuusioriskin ilman myönteistä vaikutusta taudinkulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei tule käyttää essentiellin hypertension hoitoon raskaana oleville naisille paitsi harvoissa tilanteissa, joissa mitään muuta hoitoa ei voida käyttää.

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Koska ei ole olemassa tietoa Atacand plus -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Atacand plus -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina käytettynä tiatsidit voivat aiheuttaa voimakkaan diuresin, mikä voi heikentää maidontuotantoa. Atacand Plus -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että huimausta tai väsymystä voi esiintyä joskus Atacand Plus -hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset olivat lieviä ja ohimeneviä. Hoidon keskeytyksiä haittavaikutusten vuoksi oli kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla (2,3–3,3 %) saman verran kuin lumelääkkeellä (2,7–4,3 %).

Kandesartaanisileksitiilillä/hydroklooritiatsidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset rajoittuivat aikaisemmin kandesartaanisileksitiilin ja/tai hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä raportoituihin haittavaikutuksiin.

Alla olevassa taulukossa esitettyjä haittavaikutuksia on raportoitu kandesartaanisileksitiilin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Verenpainepotilaita koskevassa kliinisen tutkimustiedon yhdistetyssä analyysissä kandesartaanisileksitiilin haittavaikutukset määritettiin sellaisiksi haittavaikutuksiksi, joiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempi kuin lumelääkkeellä raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys.

Kappaleen 4.8 taulukoissa käytetyt esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Hengitystieinfektio
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperkalemia, hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Huimaus/heitehuimaus, päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymi -arvojen nousu, epänormaali maksan toiminta tai hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Angioedeema, ihottuma, urtikaria, pruritus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Heikentynyt munuaisten toiminta mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta tälle alttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita esiintyy hydroklooritiatsidimonoterapiassa yleensä 25 mg:n ylittävillä annoksilla.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia, aplastinen anemia luuydinsuppressio, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainon häiriöt (mukaan lukien hyponatremia ja hypokalemia)
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Unihäiriöt, masennus, levottomuus
Hermosto	Yleinen	Pyörrytys, huimaus
	Harvinainen	Parestesia
Silmät	Harvinainen	Ohimenevä näön sumeneminen
	Tuntematon	Äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Sydän	Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen	Ortostaattinen hypotensio

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Harvinainen	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Harvinainen	Hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema)
	Hyvin harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
Ruuansulatuselimistö	Melko harvinainen	Anoreksia, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, ripuli, ummetus
	Harvinainen	Pankreatiitti
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Ihottuma, urtikaria, valoherkkyysreaktiot
	Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
	Tuntematon	Systeeminen lupus erythematosus, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihasspasmit
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Glukosuria
	Harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta ja interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Heikkous
	Harvinainen	Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoaminen
	Harvinainen	Veren ureatyppi- (BUN) ja seerumin kreatiinipitoisuuden kohoaminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologiselta kannalta tärkein kandesartaanisileksiiliin yliannostuksen oire on oireinen hypotensio ja huimaus. Yksittäisissä yliannostustapauksissa (jopa 672 mg kandesartaanisileksiiliä) potilas toipui ilman haittavaikutuksia

Hydroklooritiatsidin yliannostuksen selvin merkki on akuutti neste- ja elektrolyyttihukka. Seuraavia oireita voi myös esiintyä: huimaus, hypotensio, jano, takykardia, kammioarytmiat, sedaatio/tajunnan heikkeneminen ja lihaskrampit.

Hoito

Atacand Plus -valmisteen yliannosteluun liittyviä erityisohjeita ei ole, mutta alla mainittuja toimenpiteitä suositellaan yliannostelutapauksissa.

Tarvittaessa on harkittava oksennuttamista tai vatsahuuhtelua. Oireenmukainen hoito tulisi aloittaa, jos symptomaattista hypotensiota esiintyy. Elintoimintoja tulisi seurata. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat kohotettuina. Jos tämä ei auta, plasman tilavuutta lisätään infusoimalla isotonista suolaliuosta. Seerumin elektrolyytti- ja happotasapainoa tulee seurata ja se tulee korjata tarvittaessa. Sympatomimeettisiä lääkkeitä voidaan myös antaa, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät ole riittäviä.

Kandesartaania ei voi poistaa hemodialyysillä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat + diureetit, ATC-koodi: C09DA06

Vaikutusmekanismi

Angiotensiini II on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän tärkein vasoaktiivinen hormoni, ja sillä on osuus verenpaineen ja muiden kardiovaskulaaristen sairauksien patofysiologiassa. Sillä on myös rooli elinten hypertrofian ja pääte-elinten vaurioiden patogeenisissä. Angiotensiini II:n tärkeimmät fysiologiset vaikutukset, kuten vasokonstriktio, aldosteronierityksen stimulointi, suolan ja veden homeostaasin säätely ja solukasvun stimulointi, välittyvät tyypin 1 (AT1) reseptorin välityksellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kandesartaanisileksitili on aihiolääke, joka muuttuu esterihydrolyysin kautta imeytymisen yhteydessä ruuansulatuskanavassa aktiiviseksi lääkeaineeksi, kandesartaaniksi. Kandesartaani on AT1-reseptoriselektiivinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja, joka sitoutuu voimakkaasti reseptoriin ja irtaantuu siitä hitaasti. Sillä ei ole agonistista vaikutusta.

Kandesartaani ei vaikuta angiotensiinikonvertaasiin (ACE) tai muihin entsyymijärjestelmiin, jotka tavallisesti liittyvät ACE:n estäjien käyttöön. Angiotensiini II -reseptorisalpaajat eivät yleensä aiheuta yskää, koska niillä ei ole mitään vaikutusta kiniinien hajoamiseen tai muiden aineiden, kuten substanssi P:n, metaboliaan. Kandesartaanisileksitilillä ja ACE:n estäjillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kandesartaanisileksitilillä saaneilla potilailla esiintyi vähemmän yskää kuin ACE:n estäjiä saaneilla. Kandesartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisessa säätelyssä. AT1-reseptorien salpaaminen lisää annoksesta riippuen plasman reniini-, angiotensiini I- ja angiotensiini II -tasoja ja vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 %:n luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 %:n luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 %:n luottamusväli: 1,7–2,6), joka

suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kandesartaanisileksitiilin vaikutuksia kardiovaskulaarisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen arvioitiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (Study on Cognition and Prognosis in Elderly), jossa kandesartaanisileksitiiliä annettiin 8-16 mg kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos 12 mg) 4 937:lle lievää tai keskivaikeaa verenpainetautiä sairastavalle vanhuspotilaalle (ikä 70-89 vuotta; yli 80-vuotaiden osuus: 21 %). Potilaita seurattiin keskimäärin 3,7 vuotta. Potilaat saivat kandesartaania tai lumelääkettä, ja tarvittaessa lisättiin myös jokin muu verenpainetta alentava hoito. Kandesartaania saavien ryhmässä verenpaine aleni 166/90 mmHg:stä 145/80 mmHg:iin ja kontrolliryhmässä 167/90 mmHg:stä 149/82 mmHg:iin. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (kardiovaskulaarikuolleisuuden, ei-fataalin aivohalvauksen ja ei-fataalin sydäninfarktin) esiintymisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kandesartaania saavien ryhmässä oli 26,7 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti ja kontrolliryhmässä 30,0 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohti (suhteellinen riski 0,89; 95 % CI 0,75–1,06; p=0,19).

Hydroklooritiatsidi estää natriumin aktiivista takaisinimeytymistä pääasiassa distaaliossa munuaistiehyessä ja lisää natriumin, kloridin ja veden eritystä. Munuaisten kautta tapahtuvan kaliumin ja magnesiumin erityksen lisääntyminen on annoksesta riippuvaa, kun taas kalsium reabsorboituu suurelta osin. Hydroklooritiatsidi pienentää plasmavolyymia, ekstrasellulaarinnesteen määrää, sydämen minuuttitulavuutta sekä laskee verenpainetta. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastuksen heikkeneminen edistää verenpaineen laskua.

Laajat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikaishoito hydroklooritiatsidilla vähentää kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskiä.

Kandesartaani ja hydroklooritiatsidi lisäävät toistensa antihypertensiivistä vaikutusta.

Hypertensiivisillä potilailla Atacand Plus -valmiste aikaansaa annoksesta riippuvan ja pitkään kestävänsä valtimoverenpaineen laskun ilman sydämen syketaajuuden reflektorista kasvua. Vakavaa tai liiallista ensimmäisen annokseen liittyvää hypotensiota tai hoidon lopettamisen jälkeistä rebound-ilmiotä ei ole todettu esiintyvän. Atacand Plus -valmisteen kerta-annoksen jälkeen verenpainetta laskeva vaikutus alkaa yleensä 2 tunnin kuluessa. Jatkuvassa hoidossa verenpainetta laskeva hoitovaste saavutetaan pääosin neljässä viikossa, ja vaste säilyy pitkäaikaishoidossa. Atacand Plus -valmisteella saadaan kerran vuorokaudessa käytettynä tehokas ja tasainen verenpaineen lasku 24 tunnin ajaksi, ja annosten välillä todetun suurimman ja pienimmän vaikutuksen ero on pieni. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa Atacand Plus 16 mg/12,5 mg -valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa alensi verenpainetta merkitsevästi enemmän ja hallitsi merkitsevästi useampien potilaiden sairautta kuin kerran vuorokaudessa käytetty losartaani-/hydroklooritiatsidi 50 mg/12,5 mg -yhdistelmä.

Satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa haittavaikutuksia, etenkin yskää, esiintyi vähemmän Atacand Plus -hoidon aikana kuin ACE:n estäjä- ja hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitojen aikana.

Kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, joissa oli mukana 275 ja 1524 satunnaistettua potilasta, kandesartaanisileksitiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmillä 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg saavutettiin 22/15 mmHg:n ja 21/14 mmHg:n verenpaineen laskut. Nämä yhdistelmät olivat merkitsevästi tehokkaampia kuin vastaavat lääkkeineet yksinään käytettynä.

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, johon satunnaistettiin 1975 potilasta, joiden hoitotasapaino ei ollut optimaalinen kerran vuorokaudessa käytetyllä kandesartaanisileksitiilin 32 mg:n annoksella, hydroklooritiatsidin 12,5 mg:n tai 25 mg:n lisääminen hoitoon auttoi alentamaan verenpainetta lisää. Kandesartaanisileksitiili-/hydroklooritiatsidin 32 mg:n/25 mg:n yhdistelmä oli merkitsevästi tehokkaampi kuin 32 mg:n/12,5 mg:n yhdistelmä, ja keskimääräinen verenpaineen lasku oli 16/10 mmHg ensin mainitulla yhdistelmällä ja 13/9 mmHg jälkimmäisellä yhdistelmällä.

Kandesartaanisileksitiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän teho on sama iästä ja sukupuolesta riippumatta.

Toistaiseksi ei ole tietoa kandesartaanisileksitiili-/hydroklooritiatsidiyhdistelmän käytöstä potilaille, joilla on munuaissairaus/nefropatia, heikentynyt sydämen vasemman kammion toiminta/sydämen vajaatoiminta tai sydäninfarktin jälkitila.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokineetiikka

Kandesartaanisileksitiilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei vaikuta kliinisesti merkittävästi kummankaan lääkeaineen farmakokineetiikkaan.

Imeytyminen ja jakautuminen

Kandesartaanisileksitiili

Suun kautta otetun annoksen jälkeen kandesartaanisileksitiili muuttuu aktiiviseksi kandesartaaniksi. Kandesartaanin oraaliliuoksen absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 %. Tablettimuodon suhteellinen hyötyosuus verrattuna samanlaiseen oraaliliuokseen on noin 34 %, jossa on hyvin vähän vaihtelua. Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa (C_{max}) saavutetaan 3-4 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Terapeuttisella annosalueella kandesartaanin pitoisuudet seerumissa nousevat lineaarisesti annosta nostettaessa. Kandesartaanin farmakokineetiikassa ei ole havaittu eroja sukupuolten välillä. Ruoan nauttiminen ei vaikuta merkittävästi kandesartaanin AUC-arvoihin.

Kandesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 99 %:sti). Kandesartaanin jakautumistilavuus on 0,1 l/kg.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, ja sen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %. Samanaikainen ruoan nauttiminen lisää imeytymistä noin 15 %. Hyötyosuus voi laskea potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja vaikea turvotus.

Noin 60 % hydroklooritiatsidista sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on noin 0,8 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kandesartaanisileksiili

Kandesartaani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsan ja sapen kautta, ja vain pieni määrä eliminoituu maksametabolian kautta (CYP2C9). Käytävissä olevien yhteisvaikutustutkimuksien mukaan kandesartaanilla ei ole vaikutusta CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymeihin. *In vitro* -tutkimusten perusteella yhteisvaikutuksia sellaisten valmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 välityksellä, ei ole odotettavissa *in vivo*. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 9 tuntia. Kertymistä ei tapahdu toistuvassa annostelussa. Kandesartaanin puoliintumisaika (noin 9 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun kandesartaanisileksiiliä otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Kandesartaanin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

Kandesartaanin plasman kokonaispuhdistuma on noin 0,37 ml/min/kg ja munuaispuhdistuma noin 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eliminoituu munuaisten kautta sekä glomerulaarisuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Suun kautta otetun ¹⁴C-merkityn kandesartaanisileksiiliannoksen jälkeen virtsaan erittyy noin 26 % annoksesta kandesartaanina ja 7 % inaktiivisena metaboliittina ja vastaavasti ulosteeseen noin 56 % annoksesta kandesartaanina ja 10 % inaktiivisena metaboliittina.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu, ja se erittyy lähes muuttumattomana lääkkeenä glomerulaarisuodatuksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Hydroklooritiatsidin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 8 tuntia. Noin 70 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu virtsaan 48 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika (noin 8 tuntia) pysyy muuttumattomana, kun sitä käytetään yhdessä kandesartaanisileksiilin kanssa. Hydroklooritiatsidin kertymistä ei tapahdu yhdistelmähoidossa enempää kuin monoterapiassa toistuvien annosten jälkeen.

Eritysryhmien farmakokinetiikka

Kandesartaanisileksiili

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) kandesartaanin C_{max} -arvo on noin 50 % ja AUC-arvo noin 80 % suuremmat kuin nuorilla potilailla. Verenpainetta alentava vaste ja haittavaikutusten esiintyminen ovat kuitenkin yhden Atacand Plus -annoksen jälkeen samanlaisia nuorilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kandesartaanin C_{max} nousi toistuvan annostelun aikana noin 50 % ja AUC 70 %. Sen sijaan terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ei muuttunut verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vastaavat muutokset olivat noin 50 % ja 110 %. Kandesartaanin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) lähes kaksinkertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysihoidossa olevilla potilailla farmakokinetiikka oli samanlainen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa molemmissa oli mukana lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, kandesartaanin keskimääräinen AUC-arvo nousi noin 20 % toisessa tutkimuksessa ja 80 % toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2). Kokemusta käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdistelmähoitolla ei todettu uusia laadullisia toksisia vaikutuksia verrattuna molempien yhdistelmässä käytettyjen aineiden monoterapiaan. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa kandesartaanin suuret annokset vaikuttivat hiirien rottien, koirien ja apinoiden munuaisiin ja punasoluarvoihin. Kandesartaani laski veren punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Kandesartaanin aiheuttamat munuaisvaikutukset (kuten tubulusten regeneraatio, dilataatio ja basofilia; kohonnut plasman urea- ja kreatiniinipitoisuudet) voivat olla seurausta verenpaineen alentumisen vuoksi muuttuneesta munuaisten perfuusiosta. Hydroklooritiatsidin lisääminen voimistaa kandesartaanin munuaistoksisuutta. Kandesartaani indusoi myös jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa. Muutosten katsotaan johtuvan kandesartaanin farmakologisista ominaisuuksista, ja niillä oletetaan olevan vähäinen kliininen merkitys.

Sikiötoksisuutta on havaittu kandesartaanin käytön yhteydessä raskauden loppuvaiheessa. Hydroklooritiatsidin lisääminen ei merkittävästi vaikuttanut rotilla, hiirillä tai kaneilla tehtyjen sikiönkehitystutkimusten tuloksiin (ks. kohta 4.6).

Sekä kandesartaanilla että hydroklooritiatsidilla on genotoksisia vaikutuksia erittäin korkeilla pitoisuuksilla/annoksilla. *In vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustesteistä saadun tiedon mukaan kandesartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei oleteta olevan mutageenista tai klastogeenista vaikutusta kliinistä käyttöä vastaavissa olosuhteissa.

Kummankaan aineen ei osoitettu olevan karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karmelloosikalsium
Hydroksiipropyyliselluloosa

Punainen rautaoksidi (E 172) (vain 16 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg)
Keltainen rautaoksidi (E 172) (vain 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg ja 32 mg/25 mg)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

8 mg/12,5 mg tabletti: 7, 14, 15, 15 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 28, 30, 30 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 50, 56, 90, 98, 98 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 100 ja 300 tabl.
PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus

16 mg/12,5 mg tabletti: 7, 14, 15, 15 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 28, 28 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 30, 30 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 50, 50 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 56, 56 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 90, 98, 98 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 100 ja 300 tabl. PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus

32 mg/12,5 mg tabletti: 7, 14, 15, 15 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 28, 28x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 30, 30 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 50, 50x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 56, 56x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 98, 98 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 100 ja 300 tabl. PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus

32 mg/25 mg tabletti: 7, 14, 15, 15 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 28, 28x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 30, 30 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 50, 50x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 56, 56x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 98, 98 x1 (tabletit ovat yksittäin irrotettavissa), 100 ja 300 tabl. PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus

8 mg/12,5 mg tabletti: 100 tabl HDPE-purkki

16 mg/12,5 mg tabletti: 100 tabl HDPE-purkki

32 mg/12,5 mg tabletti: 100 tabl HDPE-purkki

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

8 mg/12,5 mg tabletti: 13751

16 mg/12,5 mg tabletti: 15139

32 mg/12,5 mg tabletti: 25243

32 mg/25 mg tabletti: 25244

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8 mg/12,5 mg tabletti: 21.12.1998/28.4.2007

16 mg/12,5 mg tabletti: 17.4.2000/6.2.2014

32 mg/12,5 mg tabletti: 13.5.2009/6.2.2014

32 mg/25 mg tabletti: 13.5.2009/6.2.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla <http://www.fimea.fi>.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg tablett
Atacand Plus 16 mg/12,5 mg tablett
Atacand Plus 32 mg/12,5 mg tablett
Atacand Plus 32 mg/25 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett Atacand Plus 8 mg/12,5 mg innehåller 8 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 77 mg laktosmonohydrat.

En tablett Atacand Plus 16 mg/12,5 mg innehåller 16 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 68 mg laktosmonohydrat.

En tablett Atacand Plus 32 mg/12,5 mg innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 148,5 mg laktosmonohydrat.

En tablett Atacand Plus 32 mg/25 mg innehåller 32 mg kandesartancilexetil och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 136 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg är vita, 4,5 mm x 9,5 mm, ovala, bikonvexa tabletter med en brytskåra på båda sidor och märkningen $\frac{A}{CK}$ på ena sidan.

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg är persikofärgade, 4,5 mm x 9,5 mm, ovala, bikonvexa tabletter med en brytskåra på båda sidor och märkningen $\frac{A}{CS}$ på ena sidan.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg är gula, 6,5 mm x 11 mm, ovala, bikonvexa tabletter med en brytskåra på båda sidor och märkningen $\frac{A}{CJ}$ på den ena sidan.

Atacand Plus 32 mg/25 mg är rosa, 6,5 mm x 11 mm, ovala, bikonvexa tabletter med en brytskåra på båda sidor och märkningen $\frac{A}{CD}$ på den ena sidan.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg tableterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atacand Plus är avsett för:

- Behandling av primär hypertoni hos vuxna patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid som monoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering vid hypertoni

Rekommenderad dos av Atacand Plus är en tablett en gång dagligen.

Dostitrering med de enskilda aktiva substanserna (kandesartancilexetil och hydroklortiazid) rekommenderas. Då det är kliniskt lämpligt kan en direkt övergång från monoterapi till Atacand Plus övervägas. Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas vid övergång från monoterapi med hydroklortiazid. Atacand Plus kan administreras till patienter vars blodtryck inte kontrolleras optimalt med monoterapi med kandesartancilexetil eller hydroklortiazid eller Atacand Plus i de lägsta doserna.

Huvuddelen av den blodtryckssänkande effekten uppnås vanligtvis inom fyra veckor efter påbörjad behandling.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

Patienter med intravaskulär hypovolemi

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas för patienter med risk för hypotension, såsom patienter med möjlig volymförlust (en initialdos av kandesartancilexetil på 4 mg kan övervägas för dessa patienter).

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med lindrig till medelsvår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30-80 ml/min/1,73 m² kroppsyta [BSA]) rekommenderas dostitrering. Atacand Plus är kontraindicerat för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dostitrering av kandesartancilexetil rekommenderas för patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning.

Atacand Plus är kontraindicerat för patienter med svår leverfunktionsnedsättning och/eller kolestas (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Atacand Plus för barn yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Atacand Plus kan tas med eller utan mat.

Biotillgängligheten för kandesartan påverkas inte av födointag.

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har observerats vid samtidigt intag av hydroklortiazid och föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot sulfonamidderivat. Hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat.

Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitten 4.4 och 4.6).

Svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² BSA).

Svår leverfunktionsnedsättning och/eller kolestas.

Refraktär hypokalemi och hyperkalcemi.

Gikt.

Samtidig användning av Atacand Plus och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitten 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och njurfunktion, elektrolyter och blodtryck ska kontrolleras frekvent och noggrant. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt njurfunktion

Liksom med andra läkemedel som hämmar RAAS kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos patienter som är mottagliga för dessa effekter och som får behandling med Atacand Plus (se avsnitt 4.3).

Njurtransplantation

Det finns endast begränsade kliniska data rörande användning av Atacand Plus hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Njurartärstenos

Läkemedel som påverkar RAAS, inklusive angiotensin II-receptorblockerare, kan höja blodurea och serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos hos patienter med endast en kvarvarande njure.

Intravaskulär hypovolemi

Hos patienter med intravaskulär volym- och/eller natriumförlust kan symtomatisk hypotension uppkomma, liksom i samband med användning av andra substanser som påverkar RAAS. Därför rekommenderas inte initiering av behandling med Atacand Plus förrän detta tillstånd har korrigerats.

Anestesi och kirurgiska ingrepp

Hypotension kan uppkomma under anestesi och kirurgiska ingrepp hos patienter som fått behandling med angiotensin II-receptorblockerare, på grund av blockad av renin-angiotensinsystemet. I mycket sällsynta fall kan hypotensionen vara så svår att det kan motivera användning av intravenös vätska och/eller vasopressorer.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan leda till

leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Atacand Plus hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)

Liksom med andra vasodilatorer ska särskild försiktighet iakttas vid behandling av patienter med hemodynamiskt relevant aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom blockad av RAAS. Därför rekommenderas inte användning av Atacand Plus för dessa patienter.

Elektrolytrubbningar

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter ska utföras med lämpliga intervall. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytrubbningar (hyperkalcemi, hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi och hypokloremisk alkalos).

Tiaziddiuretika kan minska utsöndringen av kalcium via urinen och orsaka återkommande och något ökad koncentration av serumkalcium. Markant hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparatyroidism. Tiazider ska sättas ut innan tester av bisköldkörtelfunktionen genomförs.

Hydroklortiazid orsakar en dosberoende ökning av utsöndringen av kalium i urinen, vilket kan leda till hypokalemi. Denna effekt av hydroklortiazid förefaller vara mindre påtaglig när hydroklortiazid används i kombination med kandesartancilexetil. Risken för hypokalemi kan vara förhöjd hos patienter med levercirros eller kraftig diures eller ett otillräckligt oralt intag av elektrolyter samt hos patienter som samtidigt får behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH).

Behandling med kandesartancilexetil kan orsaka hyperkalemi, speciellt vid hjärtsvikt och/eller nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Atacand Plus och ACE-hämmare, aliskiren, kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltsubstitut eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, kotrimoxazol [d.v.s. kombinationen trimetoprim-sulfametoxazol]) kan leda till höjningar av serumkalium. Kaliumnivåerna ska monitoreras vid behov.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium via urinen, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Metabola och endokrina effekter

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Latent diabetes mellitus kan bli manifest vid behandling med tiazider. Höjda kolesterol- och triglyceridnivåer har observerats i samband med behandling med tiaziddiuretika. Med de doser som Atacand Plus innehåller har dock endast minimala effekter observerats. Tiaziddiuretika höjer serumkoncentrationen av urinsyra och kan utlösa gikt hos patienter med benägenhet för detta.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppkommer rekommenderas det att behandlingen sätts ut. Om det är nödvändigt att sätta in behandlingen igen rekommenderas att patienten skyddas de hudområden som exponeras för sol eller artificiell UVA-strålning.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) (basalcellscancer [BCC] och skivepitelcancer [SCC]) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det nationella cancerregistret i Danmark. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för uppkomst av NMSC.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner.

Patienterna ska också ges anvisningar om möjliga förebyggande åtgärder (såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålning och, vid exponering, tillräckligt skydd) för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas, och undersökningen ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av vävnadsprov. Användningen av hydroklortiazid kan också behöva omprövas för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Koroidal effusion, akut myopi och trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut försämrad synskärpa eller okulär smärta och uppstår vanligtvis inom timmar till veckor efter initiering av behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att avbryta läkemedelsbehandlingen så snabbt som möjligt. Snabba medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket inte fås under kontroll. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Atacand Plus sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Allmänt

Hos patienter vars kärntonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i RAAS (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos) har behandling med läkemedel som påverkar detta system (även angiotensin II-receptorblockerare) associerats med akut hypotension, azotemi, oliguri och, i sällsynta fall, akut njursvikt. Liksom med andra blodtryckssänkande medel kan alltför kraftigt blodtrycksfall hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen, men är mer sannolika hos patienter med sådan anamnes. Exacerbation eller aktivering av systemisk lupus erythematosus (SLE) har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Den blodtryckssänkande effekten av Atacand Plus kan förstärkas av andra blodtryckssänkande läkemedel.

Detta läkemedel innehåller laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorblockerare ska inte påbörjas under graviditet. Patienter som använder läkemedel av denna typ och som planerar graviditet ska byta till ett alternativt blodtryckssänkande läkemedel som är säkert att använda även under graviditet, såvida inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses absolut nödvändig. När graviditet konstateras ska behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas omedelbart och, vid behov, alternativ behandling sättas in (se avsnitten 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande substanser har undersökts i kliniska farmakokinetiska studier: warfarin, digoxin, orala antikonceptionsmedel (d.v.s. etinylestradiol/levonorgestrel), glibenklamid och nifedipin. Inga farmakokinetiska interaktioner av klinisk betydelse observerades i dessa studier.

Det kan förväntas att den kaliumminskande effekten av hydroklortiazid potentieras av andra läkemedel associerade med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, amfotericin, karbenoxolon, bensylpenicillinnatrium, salicylsyraderivat, steroider, ACTH).

Samtidig användning av Atacand Plus och kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltsubstitut eller andra läkemedel som kan höja serumkaliumnivåerna (t.ex. heparinnatrium, kotrimoxazol [d.v.s. kombinationen trimetoprim-sulfametoxazol]) kan leda till ökade halter av serumkalium. Kaliumnivåerna ska monitoreras vid behov (se avsnitt 4.4).

Diuretikainducerad hypokalemi och hypomagnesemi predisponerar för de potentiella kardiotoxiska effekterna av digitalisglykosider och antiarytmika. Regelbunden kontroll av serumkalium rekommenderas när Atacand Plus administreras tillsammans med sådana läkemedel och med följande läkemedel som kan inducera torsades de pointes:

- Antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Övriga läkemedel (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycin, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, i.v. vinkamin)

Reversibel ökning av serumkoncentrationerna och toxiciteten av litium har rapporterats i samband med samtidig administrering av litium och ACE-hämmare eller hydroklortiazid. En liknande effekt har även rapporterats med angiotensin II-receptorblockerare. Användning av kandesartancilexetil och hydroklortiazid tillsammans med litium rekommenderas inte. Om kombinationen visar sig nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåerna.

När angiotensin II-receptorblockerare administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (s.k. NSAID-preparat, t.ex. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra [> 3 g/dag] och icke-selektiva NSAID-preparat) kan en försvagning av den blodtryckssänkande effekten uppstå.

Liksom med ACE-hämmare kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID-preparat leda till en förhöjd risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med en befintlig njurfunktionsnedsättning. Kombinationen ska ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna måste vara tillräckligt hydrerade, och övervakning av njurfunktionen vid initiering av kombinationsbehandlingen och regelbundet därefter ska övervägas.

Den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid försvagas av NSAID-preparat.

Absorptionen av hydroklortiazid reduceras av kolestipol och kolestyramin.

Effekten av icke-depolariserande muskelrelaxerande medel (t.ex. tubokurarin) kan förstärkas av hydroklortiazid.

Tiaziddiuretika kan höja serumkalciumnivåerna genom minskad utsöndring av kalcium. Om kalciumsupplement eller D-vitamin måste ordinerars ska serumkalciumnivåerna övervakas och dosen justeras vid behov.

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden) kan öka biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp genom att minska den gastrointestina motiliteten och magsäckens tömningshastighet.

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat) och därmed förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Ortostatisk hypotension kan förvärras vid samtidigt intag av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Behandling med ett tiaziddiuretikum kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändig. Metformin ska användas med försiktighet p.g.a. risken för mjölksyraacidosis utlöst av potentiell njurfunktionsnedsättning kopplad till användning av hydroklortiazid.

Hydroklortiazid kan minska det arteriella svaret på pressoraminer (t.ex. adrenalin) men inte tillräckligt mycket för att upphäva pressoeffekten.

Hydroklortiazid kan öka risken för akut njursvikt, speciellt vid användning av höga doser av kontrastmedel som innehåller jod.

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Samtidig behandling med baklofen, amifostin, tricykliska antidepressiva eller neuroleptika kan leda till förstärkning av den blodtryckssänkande effekten och framkalla hypotension.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare

Angiotensin II-receptorblockerare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitten 4.3 och 4.4).
--

Epidemiologiska data rörande risk för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas beträffande risken med angiotensin II-receptorblockerare, men likartade risker kan föreligga vid användning av dessa läkemedel som med ACE-hämmare. Patienter som använder angiotensin II-receptorblockerare och som planerar graviditet ska erhålla ett alternativt blodtryckssänkande läkemedel som är säkert att använda även under graviditet, såvida inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig. När graviditet konstateras ska behandling med angiotensin II-receptorblockerare avbrytas omedelbart och, vid behov, alternativ behandling sättas in.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern inducerar fetotoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension och hyperkalemi kan förekomma) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorblockerare förekommit under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare ska observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Data om användning av hydroklortiazid under graviditet, framför allt under första trimestern, är begränsade. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning av läkemedlet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, rubbningar i elektrolytbalansen samt trombocytopeni.

Hydroklortiazid får inte användas för behandling av graviditetsödem, graviditetshypertoni eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida förutom i sällsynta fall då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Angiotensin II-receptorblockerare

Eftersom det inte finns några data angående användning av Atacand Plus under amning rekommenderas inte Atacand Plus, utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning. Detta gäller speciellt vid amning av nyfödda eller prematurer.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser kan orsaka kraftig diures, vilket kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Atacand Plus under amning rekommenderas inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda av maskiner har utförts. Yrsel eller trötthet kan ibland uppträda under behandling med Atacand Plus, vilket bör beaktas vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna lindriga och övergående. Andelen patienter som avslutade behandlingen på grund av biverkningar var liknande med kandesartancilexetil/hydroklortiazid (2,3–3,3 %) som med placebo (2,7–4,3 %).

I kliniska studier med kandesartancilexetil/hydroklortiazid var biverkningarna begränsade till dem som tidigare rapporterats med kandesartancilexetil och/eller hydroklortiazid.

Nedanstående tabell visar biverkningar som rapporterats i samband med användning av kandesartancilexetil i kliniska studier och efter godkännande för försäljning. I en poolad analys av data från kliniska studier med patienter med hypertoni baserades definitionen av biverkningar av kandesartancilexetil på en incidens av biverkningar med kandesartancilexetil som var minst 1 % högre än den incidens som sågs med placebo.

De frekvenser som genomgående används i tabellerna i avsnitt 4.8 är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni och agranulocytos
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperkalemi, hyponatremi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel/vertigo, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
	Ingen känd frekvens	Diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, onormal leverfunktion eller hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Angioödem, utslag, urtikaria, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Ryggsmärtor, artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4)

Tabellen nedan visar biverkningar av hydroklortiazid som monoterapi, vanligen vid doser om 25 mg eller högre.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, benmärgsdepression, hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperglykemi, hyperurikemi, elektrolytrubbningar (inklusive hyponatremi och hypokalemi)
Psykiska störningar	Sällsynta	Sömnstörningar, depression, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, vertigo
	Sällsynta	Parestesier
Ögon	Sällsynta	Övergående dimsyn
	Ingen känd frekvens	Akut myopi, akut trångvinkelglaukom, koroidal effusion
Hjärtat	Sällsynta	Arytmier
Blodkärl	Mindre vanliga	Ortostatisk hypotension
	Sällsynta	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem)
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Anorexi, aptitlöshet, magsäcksirritation, diarré, förstoppning
	Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus (intrahepatisk kolestatisk ikterus)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erythematosus, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Vanliga	Glukosuri
	Sällsynta	Nedsatt njurfunktion och interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Svaghet
	Sällsynta	Feber
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden
	Sällsynta	Förhöjda koncentrationer av blodureakväve (BUN) och serumkreatinin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer (NMSC): Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt, dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitten 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Ur farmakologisk synpunkt är de viktigaste symtomen på överdosering av kandesartancilexetil symtomatisk hypotension och yrsel. I enskilda fall av överdosering (upp till 672 mg kandesartancilexetil) återhämtade sig patienten utan komplikationer.

Det tydligaste tecknet på överdosering av hydroklortiazid är akut vätske- och elektrolytförlust. Symtom som yrsel, hypotension, törst, takykardi, kammararytmier, sederig/sänkt medvetandegrad och muskelkramper kan också förekomma.

Behandling

Det finns inga specifika anvisningar för behandling av överdosering av Atacand Plus, men följande åtgärder föreslås i händelse av överdosering.

Vid behov ska framkallande av kräkning alternativt ventrikelsköljning övervägas. Om symtomatisk hypotension uppträder ska symtomatisk behandling samt övervakning av vitala funktioner inledas. Patienten ska ligga på rygg med benen upphöjda. Om detta inte är tillräckligt ska plasmavolymen ökas genom infusion av isoton natriumkloridlösning. Serumelektrolyter och syra-basbalans ska kontrolleras och vid behov korrigeras. Om de ovannämnda åtgärderna inte är tillräckliga kan även sympatomimetika administreras.

Kandesartan kan inte elimineras genom hemodialys. Det är inte känt i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA06

Verkningsmekanism

Angiotensin II är det viktigaste vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) och spelar en roll i patofysiologin bakom hypertoni och andra kardiovaskulära sjukdomar. Det spelar också en roll i patogenesen bakom organhypertrofi och målorganskador. De viktigaste fysiologiska effekterna av angiotensin II, såsom vasokonstriktion, stimulering av aldosteronutsöndringen, reglering av salt och vattenhomeostas och stimulering av celltillväxt, medieras via typ 1-receptorn (AT₁-receptorn).

Farmakodynamisk effekt

Kandesartancilexetil är en prodrug som omvandlas till det aktiva läkemedlet, kandesartan, genom esterhydrolys i samband med absorptionen från magtarmkanalen. Kandesartan är en angiotensin II-receptorblockerare som binder selektivt till AT₁-receptorer. Bindningen är stark och dissociationen från receptorn sker långsamt. Kandesartan har ingen agonistaktivitet.

Kandesartan påverkar inte angiotensinkonvertas (ACE) eller andra enzystem som vanligen är associerade med användning av ACE-hämmare. Eftersom angiotensin II-receptorblockerare inte har någon effekt på nedbrytningen av kininer eller på metabolismen av andra substanser, såsom substans P, orsakar de vanligen inte hosta. I kontrollerade kliniska studier där kandesartancilexetil jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av hosta lägre hos patienter som fått kandesartancilexetil än hos patienter som fått ACE-hämmare. Kandesartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är kända för att vara betydelsefulla för den kardiovaskulära regleringen. Blockeringen av AT₁-receptorer leder till dosberoende höjningar av plasmanivåerna av renin, angiotensin I och angiotensin II och en sänkning av plasmakoncentrationen av aldosteron.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt, dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (NMSC). I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcellscancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitelcancer (SCC) matchade mot kontrollpopulationer bestående av 1 430 833 respektive 172 462 patienter. Användning av hydroklortiazid i höga doser ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % konfidensintervall [KI]: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt, kumulativt dos-responssamband sågs vid både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall

av läppcancer matchades med kontrollpopulationer bestående av 63 067 patienter med hjälp av en riskinställd samplingstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades, med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) vid höga doser (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) vid den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av kandesartancilexetil 8–16 mg (medeldos 12 mg) en gång dagligen på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet utvärderades i en randomiserad klinisk studie (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) med 4 937 äldre patienter (i åldern 70–89 år; andelen patienter > 80 år: 21 %) med lindrig till medelsvår hypertoni. Patienterna följdes under en genomsnittstid av 3,7 år. Patienterna erhöll kandesartan eller placebo med tillägg av annan antihypertensiv behandling vid behov. Blodtrycket sjönk från 166/90 mmHg till 145/80 mmHg i kandesartangruppen och från 167/90 mmHg till 149/82 mmHg i kontrollgruppen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det primära effektmåttet, d.v.s. större kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär mortalitet, icke-fatal stroke och icke-fatal hjärtinfarkt). Det förekom 26,7 händelser per 1 000 patientår i kandesartangruppen jämfört med 30,0 händelser per 1 000 patientår i kontrollgruppen (relativ risk 0,89; 95 % KI 0,75–1,06; $p = 0,19$).

Hydroklortiazid hämmar den aktiva reabsorptionen av natrium, främst i distala njurtubuli, och främjar utsöndring av natrium, klorid och vatten. Den renala utsöndringen av kalium och magnesium ökar på ett dosberoende sätt, medan kalcium reabsorberas i större utsträckning. Hydroklortiazid minskar plasmavolymen och mängden extracellulär vätska samt sänker hjärtminutvolymen och blodtrycket. Under långtidsbehandling bidrar ett minskat perifert motstånd till sänkningen av blodtrycket.

Stora kliniska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Kandesartan och hydroklortiazid har additiva antihypertensiva effekter.

Hos hypertensiva patienter ger Atacand Plus en dosberoende och långvarig sänkning av det arteriella blodtrycket utan någon reflektorisk ökning av hjärtfrekvensen. Inga tecken på allvarlig eller kraftig hypotension efter den initiala dosen har konstaterats, och inte heller någon reboundeffekt efter utsättande av behandlingen. Den blodtryckssänkande effekten inträder vanligen inom 2 timmar efter en engångsdos av Atacand Plus. Vid kontinuerlig behandling uppnås merparten av blodtryckssänkningen inom fyra veckor, och effekten kvarstår under långtidsbehandling. Atacand Plus givet en gång dagligen ger en effektiv och jämn blodtryckssänkning som kvarstår i 24 timmar, och skillnaden mellan högsta och lägsta effekt vid olika doser är liten. I en dubbelblind, randomiserad studie sänkte Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, givet en gång dagligen, blodtrycket signifikant mer, och kontrollerade blodtrycket för signifikant fler patienter, än kombinationen losartan-hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg som gavs en gång dagligen.

I dubbelblinda, randomiserade studier var incidensen av biverkningar, speciellt hosta, lägre vid behandling med Atacand Plus än vid behandling med kombinationer av ACE-hämmare och hydroklortiazid.

I två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda, kliniska parallellgruppsstudier, omfattande 275 respektive 1 524 randomiserade patienter, gav kombinationer av kandesartancilexetil-hydroklortiazid 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg blodtryckssänkningar på 22/15 mmHg respektive 21/14 mmHg. Dessa kombinationer var signifikant mer effektiva än motsvarande läkemedel som monoterapi.

I en randomiserad, dubbelblind klinisk parallellgruppsstudie omfattande 1 975 randomiserade patienter, som inte uppnådde optimal sjukdomskontroll med 32 mg kandesartancilexetil en gång dagligen, ledde tillägg av 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid till ytterligare blodtryckssänkningar. Kombinationen kandesartancilexetil-hydroklortiazid 32 mg/25 mg var signifikant mer effektiv än

kombinationen 32 mg/12,5 mg, och den genomsnittliga blodtryckssänkningen var 16/10 mmHg med den förstnämnda kombinationen och 13/9 mmHg med den andra kombinationen.

Kombinationen kandesartancilexetil-hydroklortiazid är lika effektiv oavsett patienternas ålder och kön.

För närvarande finns inga data angående användning av kandesartancilexetil-hydroklortiazid hos patienter med njursjukdom/ nefropati, nedsatt vänsterkammarmfunktion/hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt.

I två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidig användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter som tidigare hade haft kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar eller typ 2-diabetes och som uppvisade tecken på skador i målorganet. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant gynnsam effekt på renala eller kardiovaskulära resultat eller mortalitet, men en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension observerades jämfört med monoterapi. Då de farmakodynamiska egenskaperna hos andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare är likartade är dessa resultat relevanta även för dem. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom eller kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av kandesartancilexetil och hydroklortiazid har ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för någotdera läkemedlet.

Absorption och distribution

Kandesartancilexetil

Efter oral administrering omvandlas kandesartancilexetil till den aktiva substansen kandesartan. Den absoluta biotillgängligheten för kandesartan är cirka 40 % efter intag av en oral lösning av kandesartancilexetil. Den relativa biotillgängligheten för en tablettformulering jämfört med motsvarande orala lösning är cirka 34 %, med mycket liten variabilitet. Den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen (C_{max}) uppnås 3–4 timmar efter intag av tabletten. Kandesartan-koncentrationerna i serum ökar linjärt med ökande doser inom det terapeutiska dosintervallet. Inga könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för kandesartan har observerats. AUC för kandesartan påverkas inte signifikant av födointag.

Kandesartan binds i hög grad till plasmaproteiner (till mer än 99 %). Distributionsvolymen för kandesartan är 0,1 l/kg.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid absorberas snabbt från magtarmkanalen, med en absolut biotillgänglighet på cirka 70 %. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen med cirka 15 %. Biotillgängligheten kan sjunka hos patienter med hjärtsvikt och uttalat ödem.

Plasmaproteinbindningsgraden för hydroklortiazid är cirka 60 %. Distributionsvolymen är cirka 0,8 l/kg.

Metabolism och eliminering

Kandesartancilexetil

Kandesartan elimineras huvudsakligen oförändrat via urin och galla och elimineras endast i mindre utsträckning genom metabolism i levern (CYP2C9). Enligt tillgängliga interaktionsstudier har kandesartan ingen effekt på enzymerna CYP2C9 och CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data förväntas inga interaktioner inträffa *in vivo* med läkemedel vars metabolism är beroende av cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för kandesartan är cirka 9 timmar. Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering. Halveringstiden för kandesartan förblir oförändrad (cirka 9 timmar) efter administrering av kandesartancilexetil i kombination med hydroklortiazid. Ingen ytterligare ackumulering av kandesartan sker efter upprepade doser av kombinationen jämfört med monoterapi.

Totalt plasmaclearance för kandesartan är cirka 0,37 ml/min/kg, med renalt clearance på cirka 0,19 ml/min/kg. Den renala eliminationen av kandesartan sker både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Efter en oral dos av ^{14}C -märkt kandesartancilexetil utsöndras cirka 26 % av dosen i urinen som kandesartan och 7 % som en inaktiv metabolit, medan cirka 56 % av dosen återfinns i feces som kandesartan och 10 % som inaktiv metabolit.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte och utsöndras nästan fullständigt i oförändrad form genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för hydroklortiazid är cirka 8 timmar. Cirka 70 % av en oral dos elimineras i urinen inom 48 timmar. Halveringstiden för hydroklortiazid förblir oförändrad (cirka 8 timmar) efter administrering av hydroklortiazid i kombination med kandesartancilexetil. Ingen ytterligare ackumulering av hydroklortiazid uppträder efter upprepade doser av kombinationen jämfört med monoterapi.

Farmakokinetik för speciella grupper

Kandesartancilexetil

Hos äldre patienter (över 65 år) är C_{\max} och AUC för kandesartan cirka 50 % respektive 80 % högre än hos unga patienter. Blodtryckssvaret och biverkningsincidensen är dock jämförbara hos unga och äldre patienter efter en given dos av Atacand Plus (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med lindrig till medelsvår njurfunktionsnedsättning ökade C_{\max} och AUC för kandesartan vid upprepad dosering med cirka 50 % respektive 70 %. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) förändrades däremot inte, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Motsvarande förändringar hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning var cirka 50 % respektive 110 %. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för kandesartan var ungefär fördubblad hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning. Farmakokinetiken hos patienter som behandlades med hemodialys var jämförbar med den hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

I två studier, som båda inkluderade patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning, sågs en ökning av det genomsnittliga AUC-värdet för kandesartan på cirka 20 % i den ena studien och 80 % i den andra studien (se avsnitt 4.2). Erfarenhet saknas från patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Hydroklortiazid

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för hydroklortiazid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga kvalitativa, nya toxiska effekter konstaterades med kombinationsbehandling jämfört med vad som observerats med de båda komponenterna när de använts som monoterapi. I prekliniska säkerhetsstudier hade kandesartan i höga doser effekter på njurar och på erytrocytparametrar hos möss, råttor, hundar och apor. Kandesartan gav en sänkning av erytrocytparametrarna (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Kandesartan förorsakade påverkan på njurarna (såsom regeneration, dilatation och basofili i tubuli; förhöjda plasmakoncentrationer av urea och kreatinin), vilket kan vara en följd av den blodtryckssänkande effekten, som leder till förändringar i njurperfusionen. Tillägg av hydroklortiazid potentierar kandesartans njurtoxiska effekt. Dessutom framkallade kandesartan hyperplasi/hypertrofi på juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar bedömdes vara orsakade av kandesartans farmakologiska egenskaper och ansågs ha ringa klinisk relevans.

Fostertoxicitet har iakttagits under sen graviditet med kandesartan. Tillägg av hydroklortiazid påverkade inte signifikant utfallet i studier av fosterutveckling hos råttor, möss och kaniner (se avsnitt 4.6).

Såväl kandesartan som hydroklortiazid har genotoxiska effekter vid mycket höga koncentrationer/doser. Data från genotoxiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att det är osannolikt att kandesartan och hydroklortiazid har mutagena eller klastogena effekter vid klinisk användning.

Inga data tyder på att någon av substanserna är karcinogen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karmelloskalcium

Hydroxipropylcellulosa

Röd järnoxid (E172) (endast 16 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg)

Gul järnoxid (E172) (endast 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg och 32 mg/25 mg)

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

4.8 Förpackningstyp och innehåll

8 mg/12,5 mg tabletter: Blister av PVC-PVDC/Al med 7, 14, 15, 15 x 1 (endosförpackning), 28, 30, 30 x 1 (endosförpackning), 50, 56, 90, 98, 98 x 1 (endosförpackning), 100 och 300 tabletter.

16 mg/12,5 mg tabletter: Blister av PVC-PVDC/Al med 7, 14, 15, 15 x 1 (endosförpackning), 28, 28 x 1 (endosförpackning), 30, 30 x 1 (endosförpackning), 50, 50 x 1 (endosförpackning), 56, 56 x 1 (endosförpackning), 90, 98, 98 x 1 (endosförpackning), 100 och 300 tabletter.

32 mg/12,5 mg tabletter: Blister av PVC-PVDC/Al med 7, 14, 15, 15 x 1 (endosförpackning), 28, 28 x 1 (endosförpackning), 30, 30 x 1 (endosförpackning), 50, 50 x 1 (endosförpackning), 56, 56 x 1 (endosförpackning), 98, 98 x 1 (endosförpackning), 100 och 300 tabletter.

32 mg/25 mg tabletter: Blister av PVC-PVDC/Al med 7, 14, 15, 15 x 1 (endosförpackning), 28, 28 x 1 (endosförpackning), 30, 30 x 1 (endosförpackning), 50, 50 x 1 (endosförpackning), 56, 56 x 1 (endosförpackning), 98, 98 x 1 (endosförpackning), 100 och 300 tabletter.

8 mg/12,5 mg tabletter: HDPE-burk med 100 tabletter.

16 mg/12,5 mg tabletter: HDPE-burk med 100 tabletter.

32 mg/12,5 mg tabletter: HDPE-burk med 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 mg/12,5 mg tabletter: 13751

16 mg/12,5 mg tabletter: 15139

32 mg/12,5 mg tabletter: 25243

32 mg/25 mg tabletter: 25244

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

8 mg/12,5 mg tabletter: 21.12.1998/28.4.2007

16 mg/12,5 mg tabletter: 17.4.2000/6.2.2014

32 mg/12,5 mg tabletter: 13.5.2009/6.2.2014

32 mg/25 mg tabletter: 13.5.2009/6.2.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi>.